

ТОКСИКОЛОГИЯ

Е.В.Макаренко

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Витебский государственный
медицинский университет

*Эрадикация хеликобактерной инфекции у больных *H. pylori*-ассоциированными гастродуоденальными язвами позволяет уменьшить количество их обострений и осложнений. Широкое применение эрадикационной терапии предполагает знание ее возможных побочных эффектов и осложнений. Целью работы явилась оценка переносимости препаратов, входящих в протоколы антихеликобактерной терапии, а также побочных эффектов и осложнений, развивающихся во время лечения.*

*Анализ побочных реакций во время эрадикации *H. pylori* проведен в 214 случаях, причем 20 больных после безуспешной терапии первой линии использовали второй протокол эрадикационного лечения. Больные получали следующие протоколы: I вариант – однедельная тройная терапия (32 больных): 20 мг омепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день. II вариант – тройная терапия (31 больной) теми же препаратами и в тех же дозах, но продолжительность лечения составляла 14 дней. Вариант III – однедельная тройная терапия (33 больных) теми же препаратами и в тех же дозах, кроме омепразола, который использовался в двойной дозе. Вариант IV – однедельная терапия (36 больных): 20 мг рабепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день. Вариант V – однедельная терапия (20 больных): 240 мг коллоидного субцитрата висмута, 1000 мг амоксициллина и 200 мг фуразолидона, каждый из препаратов 2 раза в день. Вариант VI – однедельная квадротерапия (26*

больных): 20 мг омепразола, 240 мг коллоидного субцитрата висмута, 1000 мг амоксициллина и 200 мг фуразолидона, каждый из препаратов 2 раза в день. Вариант VII – двухнедельная квадротерапия (36 больных) теми же препаратами и в тех же дозах.

*Частота зарегистрированных побочных реакций была примерно одинаковой при использовании различных вариантов антихеликобактерного лечения и составила от 30,8% до 51,6%. Наиболее частые побочные реакции, возникающие при прохождении курсов лечения по эрадикации *H. pylori* – легкая тошнота (5,6–16,7%), сухость (6,2–16,7%) и горечь во рту (12,5–22,6%). Указанные реакции не требовали прекращения лечения и проходили, как правило, через 2-3 дня от начала лечения. Прекратили лечение в связи с возникшими побочными реакциями 9 человек, что составило 4,2% всех пролеченных больных.*

ВВЕДЕНИЕ

Профилактика обострений и осложнений язвенной болезни по-прежнему является актуальной проблемой гастроэнтерологии. Одной из причин возникновения и прогрессирования этого заболевания является микроорганизм, населяющий желудок – *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Данный микроорганизм в значительной степени влияет на состояние слизистой оболочки желудка. Помимо гастродуоденальных язв, указанная бактерия способствует развитию таких заболеваний, как хронический гастрит, MALT-лимфома и рак желудка [5,11].

В соответствии с Маастрихтским-II Консенсусом 2000 г. при гастродуоденальных язвах в случае диагностики инфекции *H. pylori* осуществляется эрадикационная терапия. Эрадикация хеликобактерной инфекции у больных *H. pylori*-ассоциированными гастродуоденальными язвами позволяет уменьшить количество обострений и осложнений. [1,10].

Первая линия эрадикационной терапии включает одновременное применение в течение 7-14 дней следующего протокола: ингибитор протонной помпы (ИПП) в стандартной дозировке 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день (или метронидазол 500 мг 2 раза в день во время еды). Все препараты принимают за 20-30 минут до еды.

При неэффективности терапии первой линии в качестве терапии второй линии по рекомендациям Маастрихтского-II Консенсуса 2000 г. используется однедельная “квадро”-терапия (блокатор Н+К+-АТФазы в стандартной дозировке 2 раза в день (например, омепразол по 20 мг 2 раза в день или рабепразол 20 мг 2 раза в день) за 20-30 минут до еды + препарат коллоидного субцитрата висмута 120 мг 4 раза в день за 20-30 минут до еды + тетрациклин 500 мг 4 раза в день до еды + метронидазол 500 мг 3 раза в день во время еды).

Наряду с тройной терапией, включающей дорогостоящий антибиотик кларитромицин, в развивающихся странах нередко изучается эффективность более дешевых протоколов, обычно с применением коллоидных препаратов висмута. В одном из последних исследований впервые приведены результаты применения 2-недельной схемы «ИПП-коллоидный препарат висмута-амоксициллин-фуразолидон», при которой эрадикация составила 92,0% [9].

В то же время, применение антихеликобактерной терапии, в состав которой входят антибактериальные препараты в достаточно высоких дозировках сопровождается появлением ряда побочных эффектов: аллергических, токсических и дисбиотических изменений в организме [14]. Это вызывает необходимость оценки переносимости и безопасности назначения протоколов эрадикации *H. pylori*. Важные факторы, определяющие плохую переносимость вышеуказанной терапии, – пожилой возраст больных и наличие сопутствующей патологии почек и печени [4].

По данным литературы и метаанализов, побочные реакции, отмеченные при

лечении схемами тройной терапии, наблюдаются менее чем у 20% пациентов и крайне редко требуют отмены лечения. Необходимость прекращения терапии при использовании тройных схем с кларитромицином и протоколов на основе препаратов коллоидного висмута возникает не более чем в 5% случаев [3]. Кларитромицин может вызвать тошноту, рвоту, боли в эпигастриальной области, диарею, мышечные боли, головную боль, аллергические реакции (кожная сыпь), транзиторное повышение уровня сывороточных аминотрансфераз [5]. Появление неустойчивого стула на фоне приема макролидов связано, в первую очередь, со стимулирующим эффектом этой группы препаратов на рецепторы мотилина, нейропептидного гормона, стимулирующего моторику, а не с изменением биоценоза кишечника. Указанные явления кратковременны и полностью обратимы [4]. Нередкий побочный эффект кларитромицина – металлический вкус во рту [12]. Самые частые побочные реакции при назначении амоксициллина – аллергические, реже возникает лихорадка, боли в суставах, эозинофилия. Фуразолидон может вызывать тошноту, рвоту, потерю аппетита, аллергические реакции в виде сыпи. Фуразолидон и метронидазол повышают чувствительность к алкоголю. После употребления спиртных напитков могут возникать спастические боли в животе, тошнота, рвота, головная боль, внезапные приливы крови к лицу [5].

Не лишены побочных эффектов и антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы) и лекарственные средства, содержащие висмут, но частота нежелательных реакций при их применении не превышает 2,5%. Чаще всего – это сухость во рту, тошнота, диарея, метеоризм, реже – симптомы со стороны ЦНС [4].

При коротких курсах терапии блокаторами протонного насоса наиболее часто отмечаются побочные эффекты со стороны центральной нервной системы. Головная боль наблюдается в 2-3% случаев, утомляемость в 2%, головокружение в 1% случаев. Возможны реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Диарея возникает у 2%, а запоры у 1% пациентов. Редко

отмечаются аллергические реакции, такие как кожная сыпь и явления бронхоспазма [2].

Препараты коллоидного субцитрата висмута (де-нол) могут вызывать тошноту, рвоту, боли в эпигастрии, снижение аппетита, металлический вкус во рту, гингивиты, диарею, запоры, окрашивание языка и кала в черный цвет, а при длительном лечении – нефропатию, артропатию и висмутотоксическую энцефалопатию. Симптомы висмутотоксической энцефалопатии – головная боль, головокружение, повышенная возбудимость или сонливость, нарушение сна, депрессия, светобоязнь, шаткость походки. Это связано с повышением в сыворотке крови концентрации висмута. Признаки висмутотоксической энцефалопатии начинают проявляться при содержании висмута выше 1500 мкг/л, другие побочные эффекты – при увеличении его уровня в крови более 100 мкг/л [5, 6].

Таким образом, существует потребность в анализе частоты побочных реакций, возникающих при проведении эрадикации инфекции *H. pylori*, что и явилось целью работы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ побочных реакций во время эрадикации *H. pylori* проводился в 214 случаях. Первая линия терапии проведена 194 больным. Повторно проходили эрадикацию *H. pylori* 20 больных с использова-

нием других схем лечения в связи с неэффективностью первой линии эрадикационной терапии. Средний возраст обследованных лиц составил 40,6 лет. Среди обследованных было 65 женщин и 129 мужчин.

Больные получали лечение по следующим протоколам: I вариант – однедельная тройная терапия (32 больных): 20 мг омепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день (ОКА-7). II вариант – тройная терапия (31 больной) теми же препаратами и в тех же дозах, но продолжительность лечения составляла 14 дней (ОКА-14). Вариант III – однедельная тройная терапия (33 больных) теми же препаратами и в тех же дозах, кроме омепразола, который использовался в двойной дозе (ООКА-7). Вариант IV – однедельная терапия (36 больных): 20 мг рабепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день (РКА-7). Вариант V – однедельная терапия (20 больных): 240 мг коллоидного субцитрата висмута, 1000 мг амоксициллина и 200 мг фуразолидона, каждый из препаратов 2 раза в день (ВАФ-7). Вариант VI – однедельная квадротерапия (26 больных): 20 мг омепразола, 240 мг коллоидного субцитрата висмута, 1000 мг амоксициллина и 200 мг фуразолидона, каждый из препаратов 2 раза в день (ОВАФ-7). Вариант VII – двухнедельная квадротерапия (36 больных) теми же препаратами и в тех же дозах (ОВАФ-14).

Таблица 1

Частота побочных эффектов и отмены препаратов при проведении эрадикации

№ варианта	Схема	Количество больных				
		Всего в группе	С побочными реакциями	% частоты побочных эффектов	Прекратили лечение	% частоты отмены терапии
I	ОКА-7	32	12	37,5	1	3,1
II	ОКА-14	31	16	51,6	1	3,2
III	ООКА-7	33	16	48,5	1	2,8
IV	РКА-7	36	17	47,2	2	5,6
V	ВАФ-7	20	7	35,0	1	5,0
VI	ОВАФ-7	26	8	30,8	1	3,8
VII	ОВАФ-14	36	14	38,9	2	5,6

В качестве омепразола использовали «Зероцид», фирма «Sun», Индия; кларитромицина – «Кларикар», фирма «Pharmasage», Иерусалим; рабепразола – «Паритет», фирма «Janssen Pharmaceutica», Бельгия; коллоидного субцитрата висмута – «Де-нол» фирмы «Yamanouchi», Голландия.

Для сравнения показателей применялся критерий χ^2 Пирсона для таблиц сопряженности.

Наличие побочных эффектов во время проведения эрадикационной терапии отметили 90 человек. Частота возникновения побочных реакций и их проявления представлены в таблицах 1 и 2. Установлено, что частота побочных эффектов при проведении эрадикации достоверно не отличается при использовании различных вариантов лечения ($p>0,1$).

Подавляющее большинство появив-

Таблица 2

Частота побочных эффектов эрадикационной терапии (в %)(собственные данные)

Симптомы	Схемы лечения						
	ОКА-7	ОКА-14	ООКА-7	РКА-7	ВАФ-7	ОВАФ-7	ОВАФ-14
Тошнота	12,5	9,7	6,1	5,6	10,0	15,4	16,7
Рвота	0	0	3,0	0	0	1	0
Горечь во рту	12,5	22,6	24,2	22,2	0	0	0
Сухость во рту	6,2	6,5	9,1	16,7	0	0	0
Нарушение вкуса	3,1	3,2	3,0	0	0	0	2,8
Снижение аппетита	0	0	0	0	0	3,8	5,6
Понос или послабление стула	18,8	12,9	21,2	19,4	0	0	2,8
Боли в животе	3,1	0	6,1	0	0	0	11,1
Метеоризм	0	3,2	0	0	0	3,8	0
Запор	0	3,2	3,0	0	0	0	0
Обострение геморроя	0	6,5	0	0	0	0	0
Стоматит и/или глоссит	0	6,5	0	27,8	0	0	5,6
Першение в горле	0	3,2	0	0	0	0	0
Головная боль	0	0	3,0	2,8	5,0	3,8	0
Головокружение	3,1	3,2	0	0	0	0	5,6
Сонливость	0	3,2	0	0	0	0	0
Бессонница	0	0	0	0	0	7,7	0
Слабость, утомляемость	0	0	0	0	0	7,7	0
Вагинальный кандидоз	3,1	3,2	3,0	13,9	0	0	0
Кожная сыпь	0	3,2	0	2	20,0	0	2,8
Отек Квинке	0	3,2	0	0	0	0	0
Кожный зуд	0	3,2	0	2,8	10,0	3,8	0
Гиперемия кожи	0	0	0	0	0	3,8	2,8
Повышение температуры тела	0	0	0	0	0	0	2,8
Частое мочеиспускание				5,6		3,8	2,8

шихся симптомов были легкими, отмечались, как правило, в первые 1-3 дня лечения и не требовали его прекращения. У 9 человек проявления побочных реакций носили выраженный характер и привели к отмене препаратов. Из 32 человек, получавших лечение по схеме ОКА-7, один больной прекратил лечение из-за упорных поносов и болей в животе. У одного больного, проводившего эрадикацию по схеме ОКА-14, через 12 дней приема лекарств возникла аллергическая реакция в виде крапивницы и отека Квинке. Из-за выраженной тошноты и рвоты преждевременно закончил лечение один больной, получавший терапию по схеме ООКА-7. Двое больных, проводивших эрадикацию по схеме РКА-7, прекратили прием препара-

тов (один – из-за горечи и тошноты, вторая больная – из-за развившегося вагинального кандидоза, сильного зуда и сыпи на коже). Терапию по схеме АДФ-7 прекратила одна больная из-за возникших аллергических реакций (сыпи на коже и зуда). Выраженная тошнота и рвота явились причиной отказа от дальнейшего лечения по схеме ОАДФ-7 у одного пациента. У двух больных, проводивших эрадикацию по схеме ОАДФ-14, появились выраженные побочные реакции: аллергическая реакция в виде сыпи – у одной больной, тошнота, боли в животе, стоматит – у другой пациентки, что не позволило им пройти курс лечения полностью.

Анализ возникших побочных реакций во время прохождения курса эрадикационной терапии свидетельствует

Таблица 3

Частота побочных эффектов эрадикационной терапии (в %) (литературные данные)

Симптомы в %	Схемы лечения и авторы					
	ОКА-7 I. J. Choi et al ⁷	ОКА-7 W. M. Wong et al ¹³	ОКА-7 X. Calvet et al ¹²	РКА-7 A. Zullo et al ⁸	ОВАФ-7 H. Fakheri et al ⁹	ОВАФ-14 H. Fakheri et al ⁹
Тошнота	0	2,9	7,0	6,7	4,1	22,4
Рвота	0	3,6	0	6,7	0	6,1
Нарушение вкуса	7,8	13,0	17,0	4,4	0	14,3
Снижение аппетита	0	0	4,0	0	0	20,4
Изжога	0	0	4,0	0	0	0
Диарея или послабление стула	10,1	9,4	7,0	35,6	0	6,1
Боли в животе	2,3	0	0	28,9	0	26,5
Запор	0	0	0	0	0	2,0
Стоматит и/или глоссит	0	0	17,0	11,1	0	0
Головная боль	3,1	0	0	2,2	0	16,3
Головокружение	2,3	0	0	0	2,0	30,6
Нарушение сна	0,8	0	0	0	0	0
Слабость, утомляемость	0	4,7	0	0	4,1	18,4
Кожный зуд	0	0	0	2,2	0	0
Гиперемия кожи	0	0	0	0	0	2,0
Вагинальный кандидоз	0	0	1,0	0	0	0
Повышение температуры тела	0	0	0	0	0	8,2

ционной терапии свидетельствует о том, что частота побочных реакций во всех семи группах, где были использованы различные протоколы лечения, была примерно одинаковой и колебалась от 30,8% до 51,6%. Большинство больных отметили появление сухости и горечи во рту, что связано, в первую очередь, с назначением относительно высоких доз ингибиторов протонной помпы. В схемах лечения, где использовался кларитромицин, возникали побочные реакции, связанные с прокинетическим эффектом последнего: тошнота, рвота, послабление стула. Указанные реакции не требовали прекращения лечения и проходили, как правило, через 2-3 дня от начала лечения.

Аллергические реакции на препараты, входящие в схемы лечения, появились у 5 больных. Чаще всего они были связаны с назначением амоксициллина. У 8 больных отмечены клинические проявления вагинального кандидоза и/или кандидозного стоматита. В связи с возможностью такого побочного эффекта, в дальнейшем мы рекомендовали женщинам, у которых в анамнезе были эпизоды вагинального кандидоза, одновременно с проведением эрадикации принимать противогрибковые препараты. С этой целью у 6 пациенток применяли флуконазол («Микосептин», фирма Гедеон Рихтер, Венгрия), что позволило предотвратить возникновение микоза у предрасположенных к нему лиц.

Все больные были предупреждены о том, что не рекомендуется употреблять алкоголь на фоне лечения эрадикационными схемами, в которые входит фуразолидон. Тем не менее, у 2 пациентов, которые употребляли алкогольные напитки сразу после прекращения лечения, появились такие побочные реакции как покраснение лица, затрудненное дыхание, головокружение.

Частота прекращения лечения во всех группах также существенно не различалась и колебалась в пределах от 2,8% до 5,6%.

Полученные нами данные по частоте побочных реакций и прекращения лечения существенно не отличаются от результатов, представленных другими исследова-

телями. Результаты оценки побочных эффектов другими авторами представлены в таблице 3.

При использовании схемы лечения омепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000мг 2 раза в день и кларитромицин по 500 мг 2 раза в день в качестве наиболее частых побочных эффектов названы следующие: диарея или послабление стула, нарушение вкуса, абдоминальная боль. Менее частые симптомы – головная боль, головокружение, нарушение сна, кандидоз, головная боль, сыпь [3, 7, 12, 13].

При использовании схемы лечения омепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000мг 2 раза в день и кларитромицин по 500 мг 2 раза в день в качестве наиболее частых побочных эффектов названы следующие: диарея или послабление стула, нарушение вкуса, абдоминальная боль. Менее частые симптомы – головная боль, головокружение, нарушение сна, кандидоз, головная боль, сыпь [3, 7, 12, 13].

В схеме эрадикации рабепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000мг 2 раза в день и кларитромицин 500 мг в день были зарегистрированы такие побочные эффекты как абдоминальная боль, нарушение вкуса, диарея, глоссит, головная боль, зуд, тошнота и рвота [8].

При применении схемы лечения коллоидный субцитрат висмута 240 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, омепразол 20 мг 2 раза в день, фуразолидон 200 мг 2 раза в день в течение 14 дней возникали такие побочные реакции как головокружение, тошнота, боль в животе, общее недомогание, анорексия. При использовании такой же схемы, но в течение 7 дней больные отмечали только недомогание и тошноту. Причиной прекращения лечения были: лихорадка (один случай – схема ОАФД-14), индивидуальные немедикаментозные причины (один случай – схема ОАФД-7) [9].

ВЫВОДЫ

1. Частота зарегистрированных побочных реакций достоверно не отличалась при использовании различных вариантов

антихеликобактерного лечения и составила от 30,8% до 51,6%.

2. Наиболее частые побочные реакции, возникающие при прохождении курсов лечения по эрадикации *H. pylori* – легкая тошнота (5,6–16,7%), сухость (6,2–16,7%) и горечь во рту (12,5–22,6%). Указанные реакции не требовали прекращения лечения и проходили, как правило, через 2–3 дня от начала лечения.

3. Прекратили лечение в связи с возникшими побочными реакциями 9 человек, что составило 4,2% всех пролеченных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Исаков В.А., Лапина Т.Л. Какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, нужны в России? Анализ основных положений Маастрихтского соглашения-2. М., 2000: 28 с.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Перспективы применения блокаторов протонного насоса в гастроэнтерологии. / РМЖ. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 3-7.
3. Исаков В.А., Доморадский И.В. Хеликобактериоз. – М.:ИД Медпрактика-М, 2003, 412 с.
4. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Петрова Е.Г. Побочные действия современной антихеликобактерной терапии. / Клини. мед. – 2002. – № 6. – С. 7–12.
5. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. – М: Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2000, 378 с.
6. Absorption and elimination of bismuth from oral doses of tripotassium dicitrato bismuthate / P.R.Froomes, A.T.Wan, A.C.Keech et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1989. – Vol. 37, No 5. – P.533-536.
7. Efficacy of low-dose clarithromycin triple therapy and tinidazolecontaining triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication / I. J. Choi, H. C. Jung, K. W. Choi et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 145-151.
8. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment / A. Zullo, D. Vaira, N. Vakil et al. // Aliment.

Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 17. – P. 719–726.

9. Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimens for *Helicobacter pylori* eradication / H. Fakheri, S. Merat, V. Hosseini, R. Malekzadeh // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. – Vol. 19. – P. 89–93.
10. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol.16. – P. 167-180.
11. Moayyedi P., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and nonmalignant disease // *Helicobacter*. – 2002. – Vol.7., Suppl.1. – P. 30–36.
12. One-week triple vs. quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection – a randomized trial / X. Calvet, J. Ducons, J. Guardiola et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16 – P. 1261–1267.]'
13. Standard treatment for *Helicobacter pylori* infection is suboptimal in non-ulcer dyspepsia compared with duodenal ulcer in Chinese / W. M. Wong, S. D. Xiao, P. J. HU et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21. – P. 73–81.
14. Successful *H.pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen. / N.Hudson, W.G.Brydon, M.A.Eastwood et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1995. – No 9. – P. 47–50.

SUMMARY

Ye.V. Makarenko

ADVERSE EFFECTS OF ERADICATION THERAPY

Realizing of the eradication therapy reduces a number of relapses and complications of *H. pylori*-associated peptic ulcer. Wide using of the eradication therapy needs in a knowledge of its adverse effects and complications. The aim of the study was to estimate eradication therapy intolerance and complications.

Analysis of side effects during eradication *H. pylori* was conducted in 214 cases, 194 patients used first-line therapy and 20 patients repeated a therapy after failed first line therapy. The next protocols of the eradication were used: I variant – one -week triple therapy (32 patients): omeprazole 20 mg clarithromycin 500 mg and amoxicillin 1 g twice daily.; II variant – triple therapy (31 patients) with the same preparations and in the same doses, but duration of treatment was 14 days. A

variant III - one-week triple therapy (33 patients) with the same preparations and in the same doses, except for omeprazole which was used in a double dose. A variant IV - one-week therapy (36 patients): rabeprazole 20 mg, clarithromycin 500 mg and amoxicillin 1 g twice daily. Variant V - one-week therapy (20 patients): amoxicillin 1000 mg b.d., furazolidone 200 mg b.d. and bismuth subcitrate 240 mg b.d.. A variant VI - one-week quadruple therapy (26 patients): omeprazole 20 mg b.d., amoxicillin 1000 mg b.d., furazolidone 200 mg b.d. and bismuth subcitrate 240 mg b.d.. A variant VII - quadruple therapy (36 patients) omeprazole 20 mg b.d., amoxicillin 1000 mg b.d., furazolidone 200 mg b.d. and bismuth subcitrate 240 mg b.d. for 14 days.

Frequency of the side effects was approximately similar in the different variants of the treatment and consists from 30,8% till 51,6%. The most often adverse effects were light nausea (5,6–16,7%), dry mouth (6,2–16,7%) and bitter taste (12,5–22,6%). These disturbances did not need in a stop of treatment and passed, as a rule, during 2–3 days. Nine patients or 4,2% of all treated patients have stop the eradication treatment in result of adverse effects.

Л.В.Половинкин

ТОКСИКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРПЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ БЕЛЫХ КРЫС

ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены», г.Минск

В статье представлены результаты экспериментальных исследований токсикокинетики различных групп терпеновых соединений (канифоли, спирты, углеводороды). Показано, что "шоковыми" органами по отношению к "витальному" красителю при однократном введении в желудок белых крыс модифицированной моноэтаноламином талловой канифоли в дозе 2500 мг/кг являются печень, сердце и селезенка, а при аналогичном воздействии витерола (доза 1450 мг/кг) - легкие. В условиях однократного внутрижелудочного воздействия в дозах,

кратных 1/5 ЛД₅₀, ортоментановые углеводороды (о-цимол, о-1,4-ментадиен, о-1-ментена) обладают высокой степенью тропности к жировой ткани, печени и мозгу белых крыс, выраженность которой зависит от количества двойных связей изучаемых ортоментановых углеводородов и их токсичности. При внутривенном введении белым крысам о-1,4-ментадиен в четыре раза быстрее элиминирует из крови, чем о-1-ментен, а уровень их сравнительной биодоступности для тканей составляет 1:1. Для токсикокинетики о-1-ментена и о-1,4-ментадиена в организме белых крыс характерно их быстрое поступление в кровь, мозг и печень, депонирование в относительно инертной биологической ткани (жировой клетчатке), более выраженной у о-1-ментена и постепенная детоксикация в гепатопортальной системе.

ВВЕДЕНИЕ

Терпеновые соединения являются биологически активными, технологичными композициями, что предопределяет их повсеместное использование в сельском хозяйстве в качестве средств защиты растений, стимуляторов роста, дезинфектантов, компонентов лекарственных средств и пр. [9,10]. Широкое применение терпеновых соединений обуславливает целесообразность изучения их токсикокинетических закономерностей при поступлении в организм с целью последующей разработки профилактических мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

С использованием метода "витального" окрашивания [4] определена способность тканей различных органов белых крыс (20 шт.), затравленных путем однократного введения в желудок в дозах кратных 1/2 ЛД₅₀ терпенового спирта "Витерол" (1450,0 мг/кг) и модифициро-